



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

**Quando o globo ocular acede ao diagnóstico
de uma doença sistémica autoimune: a
propósito de um caso clínico**

Aluna: Joana Almeida Leitão

Orientador: Dr. Ivo Gama

Regente da Disciplina de Oftalmologia: Professor Doutor Manuel Monteiro Grillo

Clínica Universitária de Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Ano Lectivo: 2015/2016

Quando o globo ocular acede ao diagnóstico de uma doença sistémica autoimune: a propósito de um caso clínico.

Joana Almeida Leitão

Clinica Universitária de Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Resumo

As uveítes podem ser causadas por uma multiplicidade de patologias, o que torna o seu diagnóstico etiológico um desafio. Para ilustrar as dificuldades no diagnóstico é descrito um caso clínico de uma doente com episódios recorrentes de uveíte, cujos exames complementares de diagnóstico apontam inicialmente para uma uveíte de etiologia tuberculosa. Posteriormente surge nova recidiva, que põe em causa este diagnóstico, fazendo com que se inicie novamente a investigação, tendo esta levado à suspeita de doença de Behçet. O aparecimento de sinais e sintomas sistémicos característicos desta patologia, permitiram posteriormente a confirmação do diagnóstico.

Foram também abordadas as dificuldades na terapêutica das uveítes recidivantes e a importância dos novos fármacos imunossuppressores como o infliximab.

Summary

Uveitis can be caused by a wide variety of diseases, which can make the determination of an etiology a challenge. To illustrate this diagnostic difficulty, we describe a clinical case of a patient presenting with recurrent episodes of uveitis, whose clinical manifestations and laboratory exams suggested to be caused by tuberculosis. A new recurrence of the uveitis, demanded a new investigation, which brought about the suspicion of a Behçet's disease related uveitis. This diagnosis was only confirmed when systemic signs characteristic of this disease were detected in the patient.

This report also considers the treatment difficulties in recurrent uveitis and the importance of the new immunomodulatory drugs like infliximab.

Introdução

Uveíte é a inflamação da úvea, a camada vascular pigmentar do globo ocular, constituída pela íris, corpo ciliar e coróideia. É uma importante causa de perda de visão e pode afectar indivíduos de qualquer idade.

As uveítes são causadas por um grupo heterogéneo de patologias, sendo frequentemente necessário uma investigação clínica pormenorizada e exames complementares de diagnósticos específicos, para se alcançar um diagnóstico etiológico.

Uma das patologias frequentemente associadas ao aparecimento de uveítes é a doença de Behçet, uma vasculite autoimune crónica e multissistémica de causa desconhecida. Esta patologia manifesta-se por episódios recorrentes de úlceras orais e genitais, alterações oculares e lesões cutâneas. As alterações oculares são bastante frequentes, podendo surgir manifestações tanto no segmento anterior como no segmento posterior. A forma de apresentação mais habitual é a panuveíte e o envolvimento ocular é geralmente bilateral. No segmento anterior a inflamação apresenta características não granulomatosas, podendo surgir hiperémia ciliar, células e flare na câmara anterior, hipópion e precipitados queráticos finos. No segmento posterior um dos achados mais comuns é a presença de vasculite retiniana.

O tratamento das uveítes recidivantes é muitas vezes um desafio e o seu controlo implica alterações frequentes da terapêutica. Um dos avanços no tratamento das uveítes resultou da introdução de fármacos imunossupressores biológicos, que possibilitam a resolução do episódio de uveíte, diminuição da frequência das recidivas e a redução da dosagem ou da administração de outros fármacos imunossupressores.

Uma das consequências associadas às uveítes é o aparecimento de glaucoma. Este pode ser causado pela inflamação intraocular ou pelo seu tratamento, o que dificulta a determinação do mecanismo responsável pelo aumento da PIO. O glaucoma uveítico pode surgir em qualquer uveíte, sendo mais frequente quando existe o atingimento do segmento anterior. A terapêutica com corticoides também pode levar ao aumento da pressão intraocular, independentemente da via de administração utilizada.

Os episódios recidivantes de inflamação intraocular provocam alterações estruturais permanentes que a longo prazo podem levar a uma perda de visão. Um

diagnóstico etiológico numa fase precoce pode ser fundamental para o tratamento e o prognóstico da uveíte.

Caso Clínico

ASMS, sexo feminino, 35 anos, caucasiana, inicia em Julho de 2013 um quadro de hiperémia conjuntival no olho esquerdo (OE), surgindo posteriormente uma diminuição da acuidade visual, que motiva uma ida ao Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria em Outubro de 2013. Foi avaliada a acuidade visual, apresentando valores de 10/10 no olho direito (OD) e 5/10 no OE. A avaliação pelo biomicroscópio do OE demonstrou a presença de pequenos precipitados queráticos inferiores em “gordura de carneiro”, a existência de pigmento aderente à cápsula anterior do cristalino, a presença de Tyndall (3+) e de vitrite anterior. Foi também realizada fundoscopia que não revelou qualquer alteração, bem como a medição dos valores de pressão intraocular (PIO) que se encontravam dentro do normal. É diagnosticada uma uveíte anterior e intermédia no OE. Iniciou terapêutica com corticoides tópicos (dexametasona, uma gota de 1/1 horas e uma pomada oftalmológica de prednisolona e cloranfenicol ao deitar), assim como um midriático (tropicamida, uma gota tid).

É reavaliada após uma semana, mantendo as alterações anteriormente observadas e uma acuidade visual de 6/10 no OE. Iniciou corticoterapia sistémica com prednisolona 40 mg por dia. É novamente observada uma semana depois apresentando uma ligeira melhoria da sintomatologia e da acuidade visual no OE (8/10). Na avaliação com o biomicroscópio apresentava tyndall (1+) e vitrite anterior ligeira. Foram pedidos vários exames complementares de diagnóstico, nomeadamente uma Tomografia de Coerência Óptica (OCT) (Figura 1), hemograma, radiografia tórax, tipagem HLA (human leukocyte antigen), pesquisa do anticorpo antinuclear (ANA), factor reumatoide (FR) e ainda o teste IGRA (interferon gama release assay).

Um mês após o episódio inicial apresentava uma acuidade visual de 8/10 no OE e as alterações anteriormente observadas. Os valores de PIO encontravam-se dentro da normalidade. Dos exames realizados, a doente apresentava apenas um teste IGRA positivo e a tipagem revelou um HLA B7 positivo. É alterada a terapêutica, substituindo-se a prednisolona por deflazacorte 30 mg por dia e bromofenac uma gota bid.

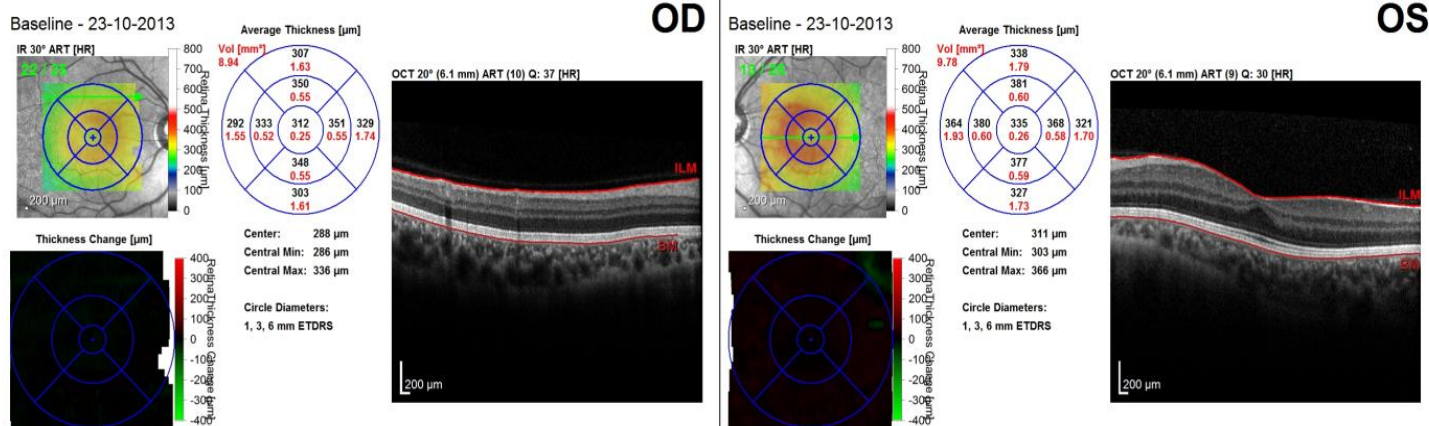


Figura 1: Tomografia de Coerência Óptica (23/10/13).Sem alterações.

Devido à existência de um teste IGRA positivo, sem evidência de tuberculose activa a nível pulmonar ou noutros órgãos à radiografia pulmonar, tomografia axial computadorizada tóraco-abdomino-pélvica, análise microbiológica de expectoração e do lavado broncoalveolar equacionou-se a possibilidade de existir uma tuberculose latente. Nesse sentido, a doente foi referenciada para um centro pneumológico, onde iniciou terapêutica com antibacilares (isoniazida oral durante 9 meses).

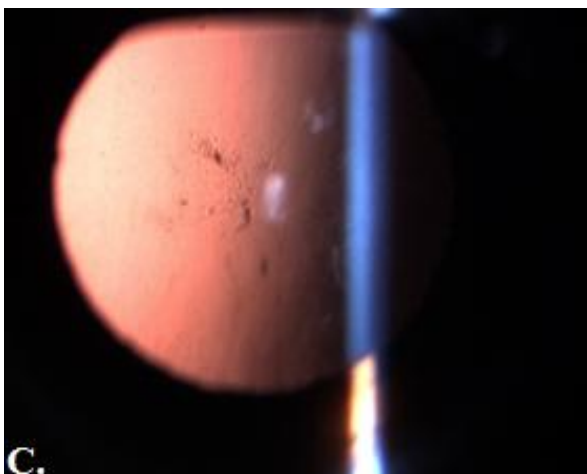
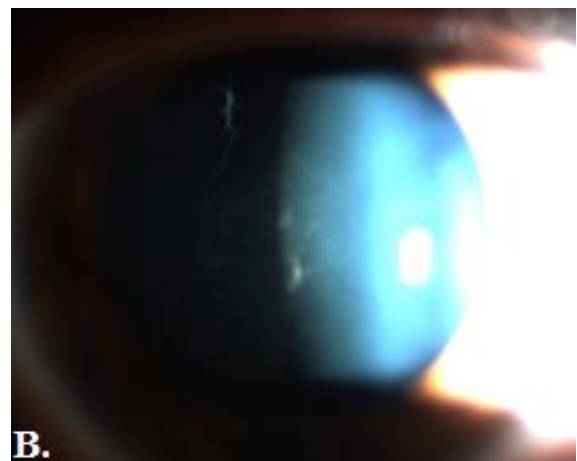
Para esclarecer a causa deste episódio de uveíte realizou-se uma paracentese da câmara anterior para colheita de humor aquoso para análise por PCR (polimerase chain reaction) de forma a tentar identificar um possível agente infeccioso, de etiologia bacteriana, viral ou fúngica. Foram igualmente pedidas culturas de humor aquoso nos meios agar sangue, agar chocolate, Sabouraud, caldo de tioglicolato e Lowenstein-Jensen. Tanto os exames culturais como a análise por PCR revelaram-se negativos.

Um mês após a modificação da terapêutica verifica-se uma melhoria da sintomatologia. Não se observa hiperémia conjuntival, a presença de tyndall e de vitrite. A acuidade visual no OE mantinha-se nos 8/10 e a PIO encontrava-se ligeiramente aumentada (26 mmHg). Perante este valor de PIO é medicada com timolol tópico bid.

Um mês depois continua sem manifestar qualquer sinal de inflamação intraocular e uma acuidade visual de 10/10. Porém, persistem os valores aumentados de PIO no olho esquerdo (30mmHg). É novamente modificada a terapêutica, diminuindo-se a dose de deflazacort para 6 mg por dia e de dexametasona para apenas 1 gota tid e substitui-se a administração de timolol por uma associação de timolol e donzolamida, uma gota bid. É reavaliada após um mês, permanecendo sem sinais de uveíte e com valores de PIO normais.

Em Junho de 2014 é detectada na avaliação pelo biomicroscópio, uma catarata subcapsular posterior no OE. Como não existiam outras alterações, optou-se por cessar a administração de bromofenac. Em Setembro de 2014 reduziu-se progressivamente a terapêutica corticoide, uma vez que a doente permanecia sem sinais ou sintomas de inflamação intraocular, até esta ser totalmente interrompida.

Em Outubro de 2014 a doente regressa ao serviço de urgência, observando-se no OE a presença de pigmento aderente à capsula anterior do cristalino, Tyndall (1+), vitrite anterior e uma catarata subcapsular posterior; no OD também é detectada a presença de Tyndall (2+) e vitrite. Na fundoscopia apresentava *snowballs* e vasculite em ambos os olhos. Não foram detectados focos de coriorretinite no polo posterior da retina ou na periferia (Figura 2). Iniciou novamente terapêutica com corticoides tópicos (prednisolona, uma gota de 1/1 hora), uma associação de cloranfenicol em pomada oftálmica ao deitar e ainda um midriático (ciclopentolato, uma gota bid). É reavaliada após dois dias e por manter as alterações anteriormente descritas, iniciou-se terapêutica com metotrexato 20 mg por semana juntamente com ácido fólico.



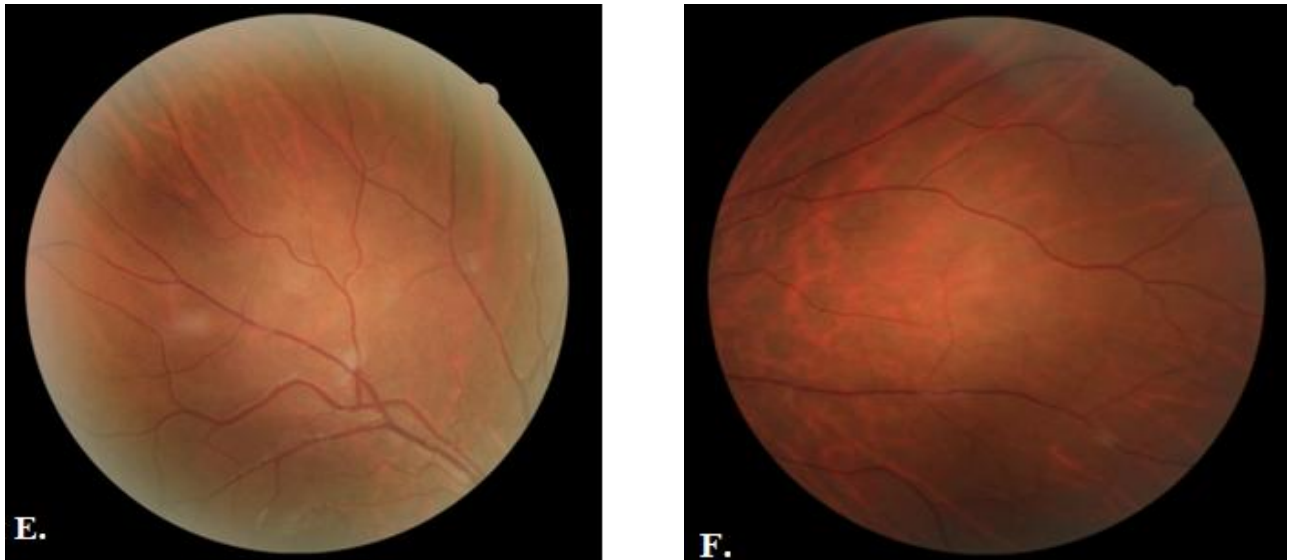


Figura 2: Avaliação pelo biomicroscópio (Outubro de 2014): A- Pigmento aderente à cápsula anterior do cristalino no OE, B- catarata subcapsular posterior no OE. C- vitrite anterior no OE. D, E- *Snowballs* presentes no OE e no OD respectivamente. F- embainhamento de pequenos vasos terminais no OE, característica da vasculite retiniana.

Reiniciou-se a pesquisa de uma etiologia para os episódios recorrentes de uveíte. Foi abordado com maior pormenor os antecedentes familiares da doente, sendo importante destacar o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico da mãe e de conectivite mista da irmã. Na revisão de sistemas a doente referiu desde há cerca de 2 anos, artralgias ocasionais ao nível das articulações tibiotársicas, dos joelhos, punhos e interfalângicas, com rigidez matinal de curta duração. Fez-se um exaustivo estudo complementar para pesquisar uma possível etiologia dos episódios de uveítes de repetição, investigando possíveis causas de origem infecciosa ou autoimune. Tanto as serologias como os testes de autoimunidade realizados revelaram resultados negativos (Tabela 1). A restante avaliação analítica não apresentava alterações significativas (Tabela 2).

Cerca de duas semanas após o início da terapêutica com metotrexato a doente já não apresentava sinais de uveíte anterior. Verificou-se também uma melhoria da vitrite anterior em ambos os olhos. Na fundoscopia mantinha sinais de vasculite, sendo mais evidente no OE. A PIO encontrava-se elevada no OD com um valor de 35 mmHg. È adicionada à terapêutica uma associação de donzolamida e timolol (1 gota bid), de forma a tentar diminuir a PIO. Opta-se também por diminuir a administração de dexametasona para uma gota de 4/4 horas e adicionar latanoprost à terapêutica. Para

complementar a investigação é pedido um teste de patergia, uma cintigrafia de corpo inteiro e uma ressonância magnética (RMN).

Em Dezembro de 2014 mantém na observação sinais de vasculite e vitrite anterior mínima. Os valores de PIO encontravam-se normais (OD 17 mmHg e no OE 14 mmHg). Realizou também uma angiografia, não se observando sinais de leakage perivascular, característico de vasculite (Figura 3). Iniciou-se o desmame da corticoterapia tópica com dexametasona.

O teste de patergia apresentou um resultado positivo, observando-se uma pequena pápula no local estimulado e a cintigrafia que demonstrou um aumento da captação ao nível da articulação sacro-ílica. A RMN revelou a existência de lesões na substância branca profunda supra-tentorial que eram inespecíficas quanto à sua etiologia. Este achado imagiológico, leva a que se considere a hipótese diagnóstica de esclerose múltipla e de vasculite cerebral.

Estudo de agente infeccioso (serologias)	Resultados	Estudo de autoimunidade	Resultados
Herpes tipo 1	IgM-/IgG+	Anticoagulante lúpico	N
Herpes tipo 2	IgM-/IgG equívoco	Anticardiolipina	IgM -/IgG-
Doença de Lyme	N	Ac. Anti-beta2glicoproteína1	IgM -/IgG-
Rubéola	IgM-/IgG+	FR	N
Toxoplasmose	N	ANA	N
CMV	IgM-/IgG+	Ac. Anti-Citrulina	N
HIV 1 e 2	N	Ac. Anti Membrana basal antglomerular	N
VHB	N	Ac. Anti-DS-DNA	N
VHC	N	AMA	N
Sífilis (TPHA)	N	ASMA	N
		MPO	N
		c-ANCA	N
		Ac. Anti-gliadina	IgM -/IgG-
		Ac. Antitrasglutaminase	N

Tabela 1. Resultado das serologias e autoanticorpos. Legenda N-Negativo

Análises Laboratoriais	Resultado	Análises Laboratoriais	Resultado
Hemograma		Ureia	31 mg/dL
Eritrócitos	4,83 x 10 ¹² /L	AST	18 U/L
Hemoglobina	14,0 g/dL	ALT	13 U/L
VGM	42.3%	GGT	12 U/L
HGM	87,6 fL	Fosfatase alcalina	53 U/L
RDW	13.5%	Bilirrubina total	0,69 mg/dL
Leucócitos	8.99 x 10 ⁹ /L	Bilirrubina directa	0,19 mg/dL
Neutrófilos	62.1%	Proteínas totais	7,1 g/dL
Eosinófilos	0,4%	Albumina	4,6 g/dL
Basófilos	0,5%	Coagulação	
Linfócitos	31,5%	aPTT	32,4 seg.
Monócitos	5.5%	TP	12,0 seg.
Plaquetas	262 x 10 ⁹ /L	INR	1.03
Sódio	141 mmol/L	Complemento	
Potássio	4,6 mmol/L	Fracção C3	100 mg/dL
Cloro	108 mmol/L	Fracção C4	25 mg/dL
Cálcio	9,7 mg/dL	CH50	61,2 U/mL
Fósforo	3,7 mg/dL	PCR	0,390 mg/dL
Osmolalidade	276 mOsmol/Kg	VS	4 mm
Glicose	82 mg/dL	ECA	30U/L

Tabela 2. Avaliação analítica realizada em Outubro de 2014.



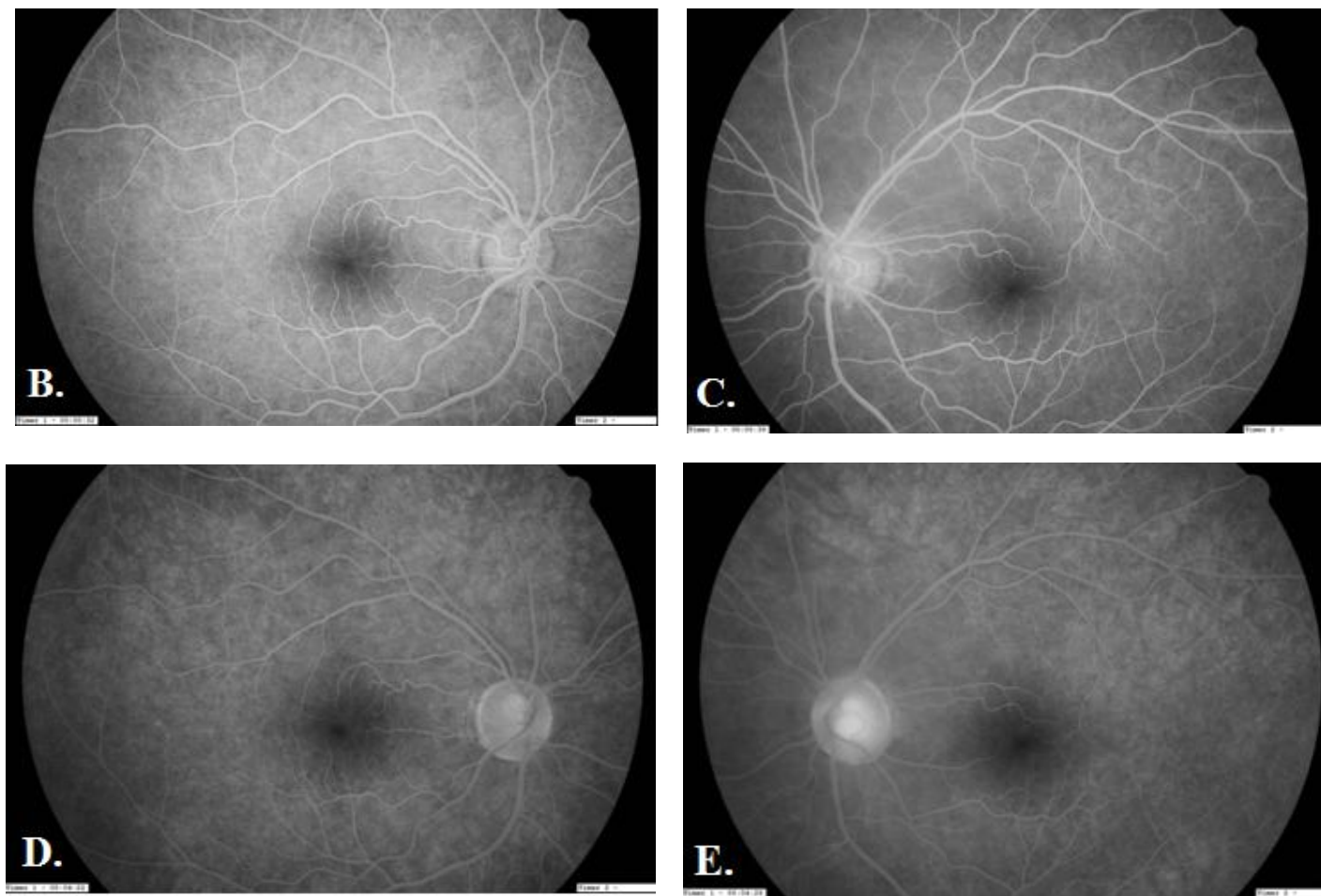


Figura 3. Angiografia realizada em Dezembro de 2014. A - OD Fase precoce; B - OD Fase arteriovenosa. C- OE Fase arteriovenosa. D - OD Fase tardia. E- OE Hiperfluorescência papilar tardia.

Para investigar a hipótese diagnóstica de esclerose múltipla realiza-se uma punção lombar, para análise do exame citoquímico e electroforese das proteínas do líquido céfalo raquidiano. O exame citoquímico não revelou alterações significativas e a electroforese das proteínas não demonstrou a presença de bandas oligoclonais.

A 12 de Janeiro de 2015 verifica-se uma nova recidiva de uveíte no olho esquerdo, ocorrendo o reaparecimento de vitrite e *snowballs*. Não existiam sinais de uveíte anterior e a fundoscopia demonstrou a presença de vasculite nos ramos mais periféricos superiores e inferiores ao disco. Decide-se reiniciar um novo ciclo de corticoides tópicos no olho esquerdo com prednisolona 1 gota de 2/2 horas.

Duas semanas depois, regressa à consulta, apresentando no OE um agravamento da vitrite e da vasculite e aumento na quantidade de *snowballs* (Figura 4). Também foi detectado vasculite ligeira no OD. Os valores de PIO encontravam-se elevados

particularmente ao nível do OE (OD- 13mmHg, OE- 32mmHg). Devido ao agravamento do quadro clínico alterou-se a corticoterapia sistémica, substituindo-se o metotrexato por azatioprina 100 mg por dia e prednisolona 5 mg por dia. Adicionou-se também à terapêutica brimonidina 1 gota bid.

Uma semana após a alteração da terapêutica verifica-se uma melhoria bilateral da vitrite anterior e da vasculite. No entanto, a doente mantém valores elevados de PIO (30mmHg no OD e 18 mmHg no OE). É novamente observada uma semana depois apresentando uma vitrite residual muito ligeira em ambos os olhos e uma resolução quase completa da vasculite. Os valores de PIO permaneciam elevados (OD 28 mmHg e OE 30 mmHg), optando-se por acrescentar à terapêutica acetazolamida 125 mg tid. Iniciou-se também o desmame da corticoterapia tópica. Nesta consulta a doente trouxe um relatório da sua ginecologista relatando que em Julho de 2013 teria observado úlceras genitais sem sinal de infecção e sem história traumática associada, compatível com doença autoimune sistémica.

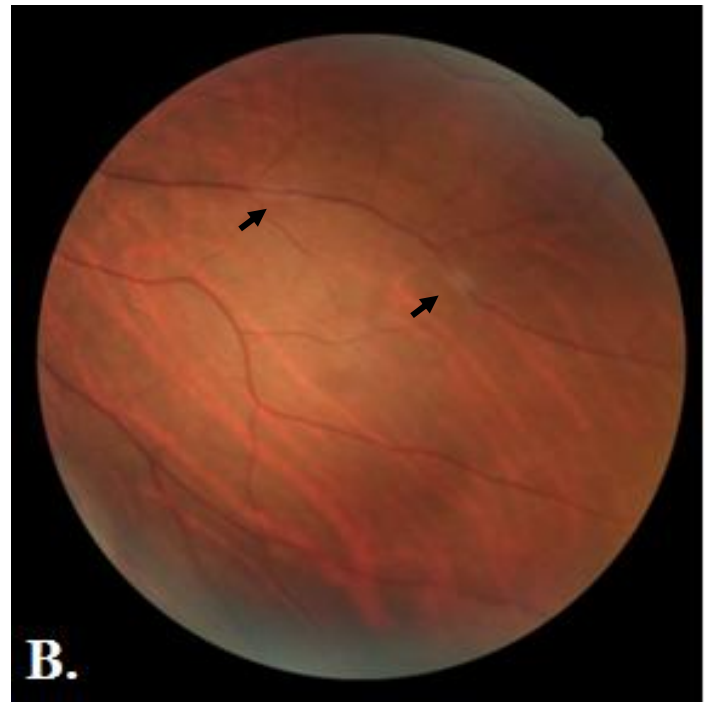
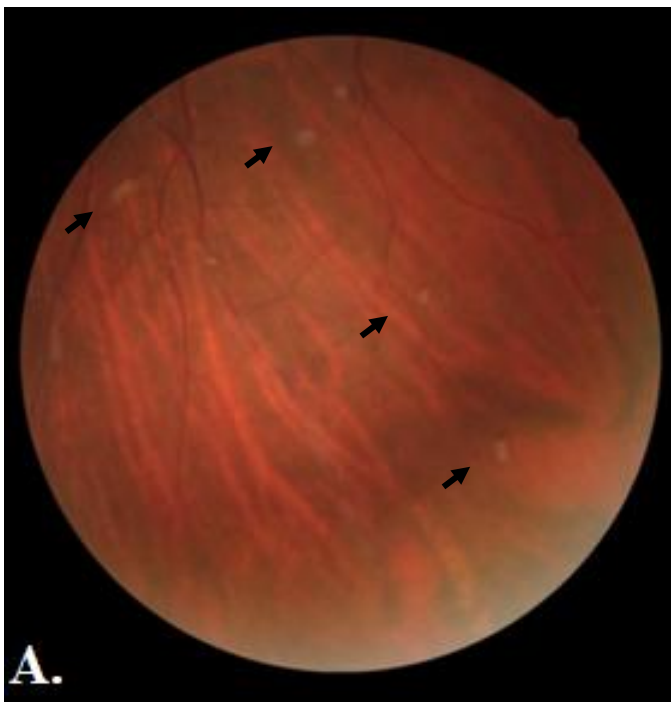


Figura 4. Retinografia (Janeiro de 2015) A – *snowballs* no OE (setas); B- embainhamento de pequenos vasos terminais no OE, associado a vasculite (setas).

A 18 de Março de 2015 ocorre novo agravamento de uveíte apresentando em ambos os olhos vitrite anterior e vasculite terminal ao nível das arcadas vasculares nasais, temporais e inferiores, sendo mais exuberante no OE. Não se observavam sinais de uveíte anterior. Os valores de PIO encontravam-se aumentados em ambos os olhos (OD 33 mmHg, OE 32 mmHG). Administrou-se uma injeção subconjuntival de dexametasona (conjuntiva bulbar inferior). É reavaliada três dias depois, verificando-se melhoria significativa da vitrite e vasculite. Contudo, a doente mantinha valores elevados de PIO (ODE 35 mmHg). Fez nova injeção subconjuntival de metilprednisolona de libertação prolongada e reduziu-se a aplicação de dexametasona para 4 vezes por dia. É também ajustada a terapêutica sistémica aumentando-se a dose de azatioprina para 150 mg por dia e de prednisolona para 30 mg por dia. Para o controlo da PIO é adicionado bimatoprost à terapêutica. Após uma semana, os valores de PIO mantêm-se elevados (OD de 28 mmHg e no OE de 40 mmHg), aumentando-se da dose de acetazolamida para 250 mg tid.

As alterações na terapêutica permitiram uma resolução da vitrite anterior e vasculite, no entanto, os valores de PIO permaneceram elevados, principalmente no OE.

Em de Maio de 2015 regressa à consulta de oftalmologia, apresentando novamente sinais de vitrite no OE e de vasculite terminal em ambos os olhos. Não se observavam sinais de uveíte anterior, *snowballs*, *snowbanking* ou lesões de coriorretinite. Repete-se a OCT (figura 5) e é administrada uma injeção subtenoniana de dexametasona. Três dias depois, verifica-se uma melhoria da vitrite e da vasculite. No entanto, a doente apresentava um valor de PIO de 40mmHg no OE, sendo administrado 250 mg de manitol endovenoso a correr durante 30 minutos. Este novo agravamento da uveíte e a hipertensão ocular associada à corticoterapia leva a que se inicie terapêutica com infliximab. Optou-se por fazer o desmame da corticoterapia sistémica e iniciar terapêutica com infliximab 320 mg de 8/8 semanas, metotrexato 15 mg uma vez por semana e manter a dose de azatoprina.

Desde que se iniciou a terapêutica com biológicos, a doente não voltou a apresentar novos episódios de uveíte. Em Julho de 2015 é detectado um agravamento da catarata subcapsular posterior do OE. Repetiu novamente a angiografia, tendo-se detectado uma hiperfluorescência papilar tardia com difusão ligeira à esquerda. (Figura 6- F) Verificava-se uma diminuição significativa da vasculite devido à terapêutica instituída. (Figura 6)

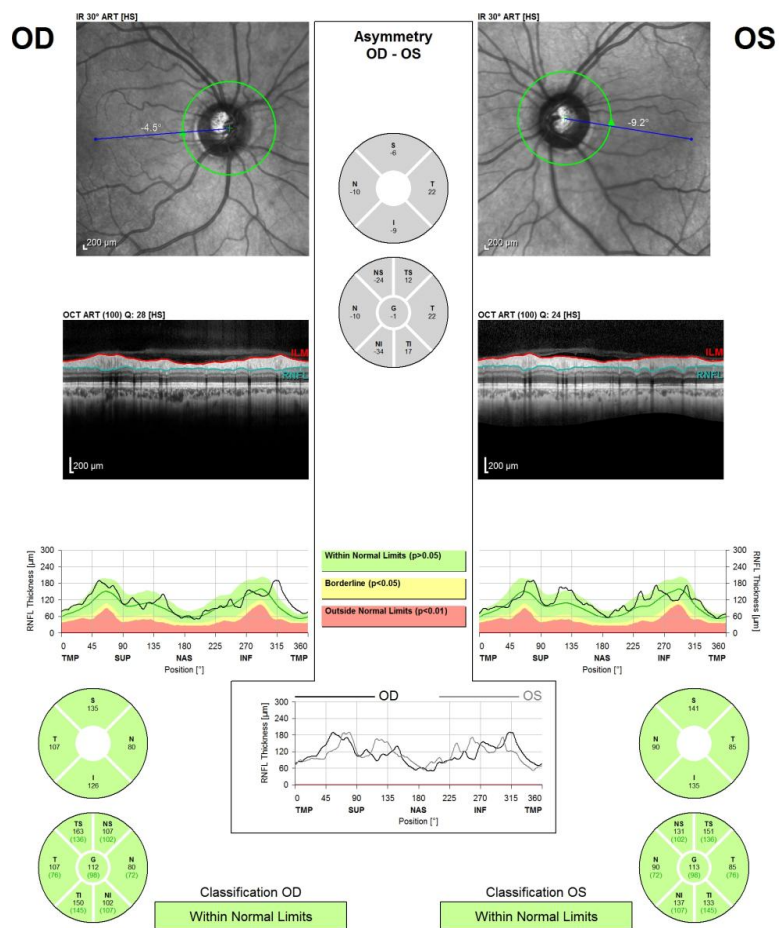
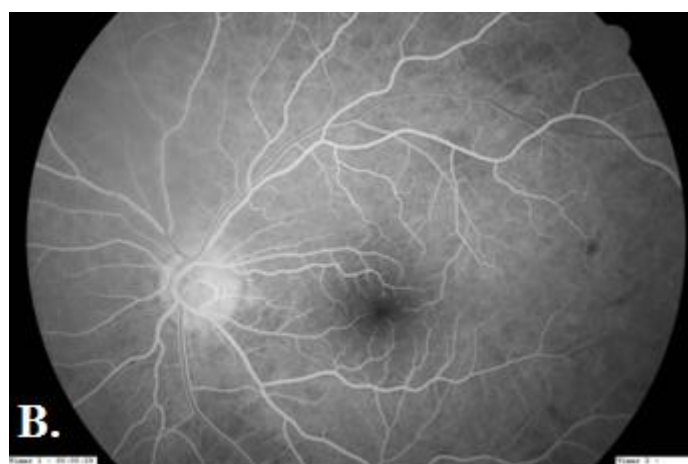


Figura 5: OCT da camada de fibras nervosas peripapilar (08/05/15). Sem alterações de espessura



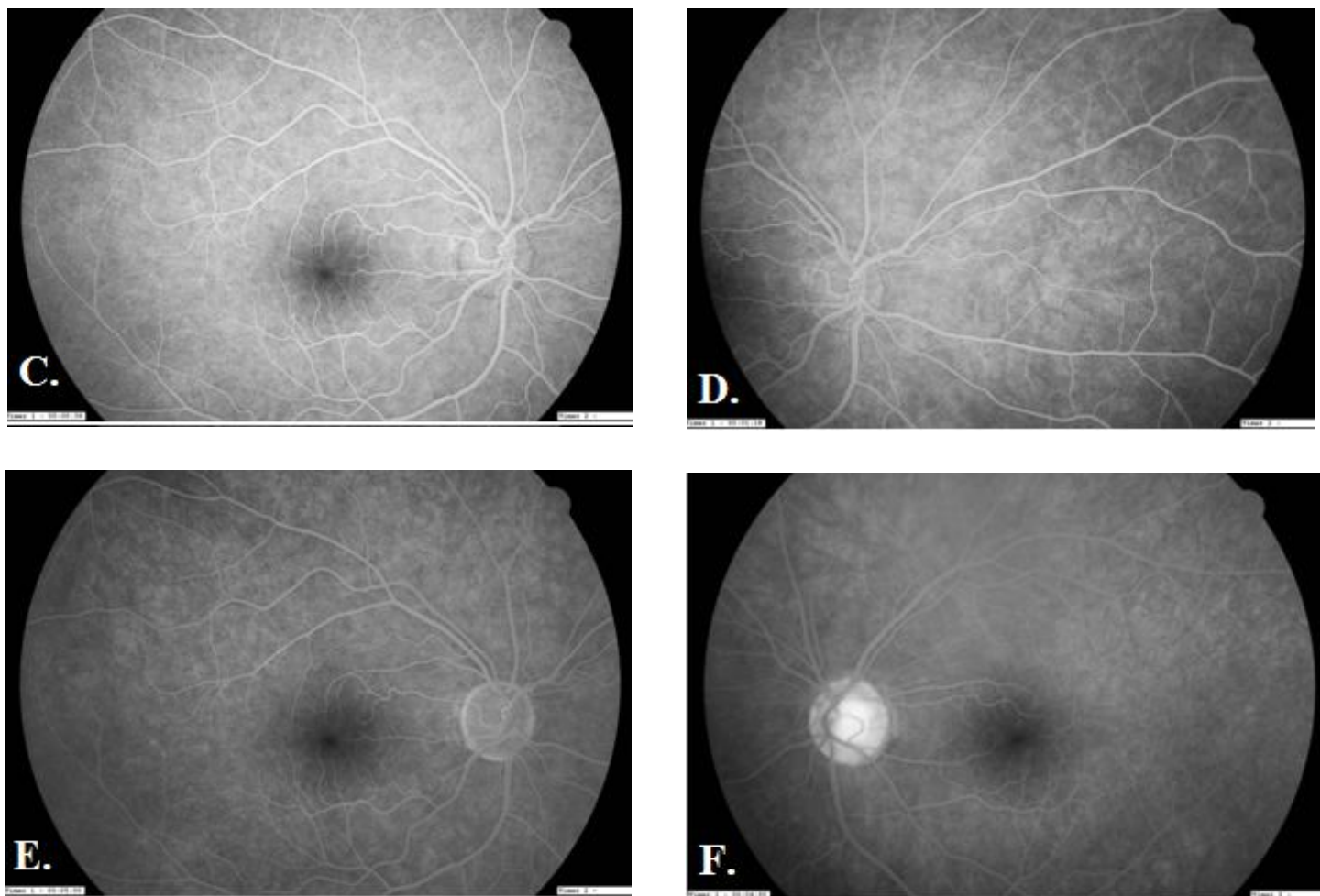


Figura 6 Angiografia realizada em Julho de 2015. A - OD Fase precoce; B - OE Fase Precoce. C- OD Fase arteriovenosa. D - OE Fase arteriovenosa. E- OD Fase Tardia. F- OE Hiperfluorescência papilar tardia.

Para excluir eventuais danos na retina provocados pelo período alargado de PIO elevadas, realizou-se novamente um OCT, onde foi detectado um defeito temporal inferior no OE (Figura 7). Em Outubro de 2015 realiza uma Perimetria Estática Computorizada (PEC) que demonstrava a existência de um escotoma arciforme superior, com necessidade de confirmação em perimetrias subsequentes (Figura 8).

A ausência de corticoides na terapêutica permitiu uma normalização da PIO, permitindo parar a acetazolamida e os restantes colírios hipotensores. Dado o controlo tensional e a ausência de sinais de inflamação ocular activa, a doente passa a fazer apenas vigilância semestral.

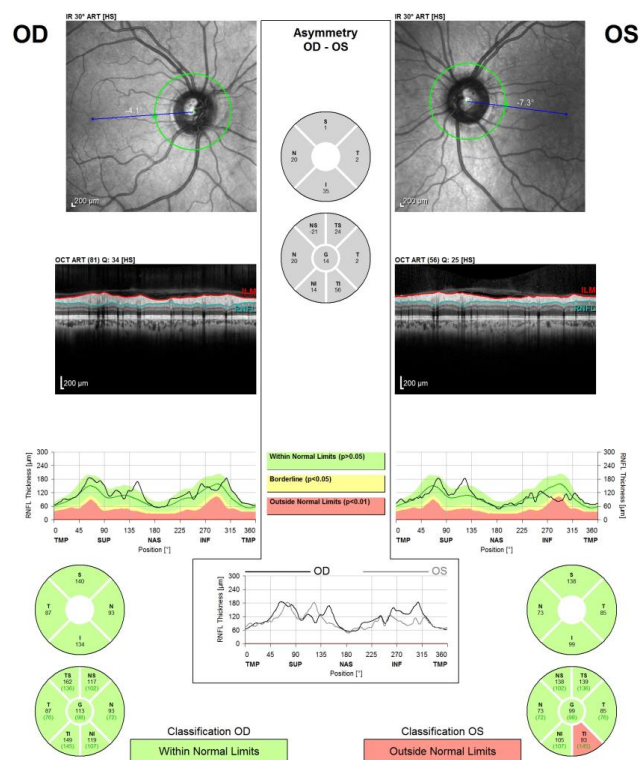


Figura 7. OCT (11/06/2015). OD sem alterações; OE- presença de um defeito temporal inferior

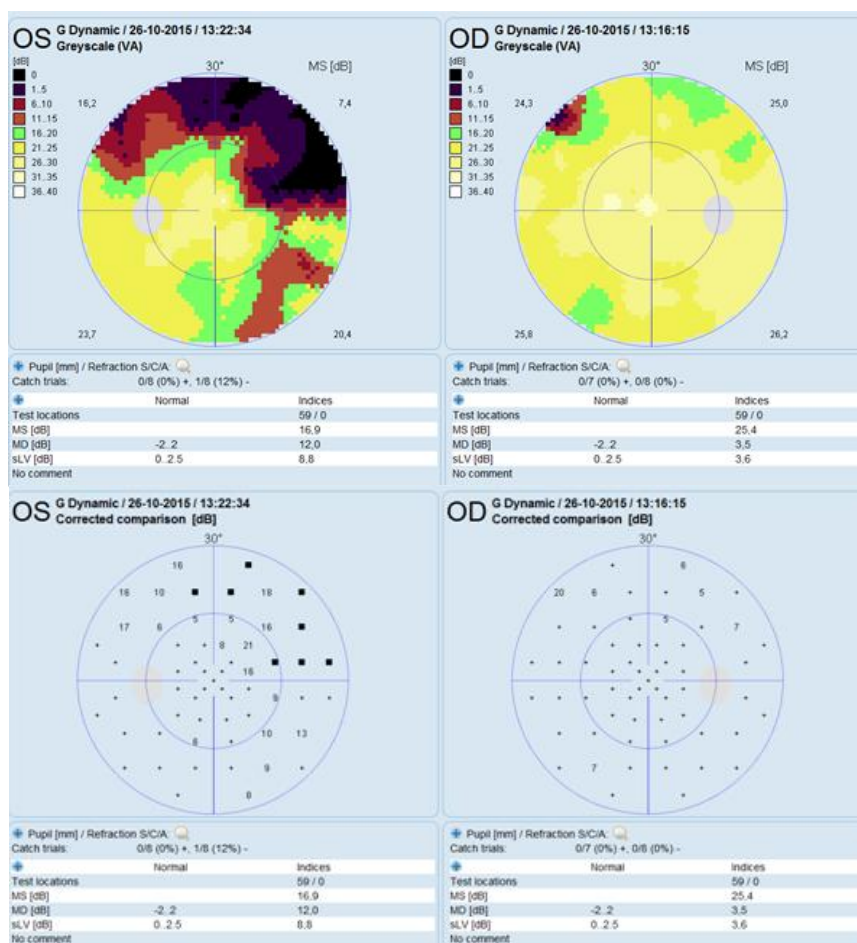


Figura 8. PEC (26/10/2015). OD-sem alterações. OE- presença de um escotoma arciforme superior.

Discussão

A úvea é a camada vascular pigmentar do globo ocular, sendo constituída pela íris, corpo ciliar e coróideia. A inflamação de qualquer um destes componentes é designada por uveíte e pode ocorrer como consequência de diversos estímulos, tanto infecciosos como não infecciosos, tornando desta forma o diagnóstico etiológico um desafio.¹

As uveítes apresentam uma prevalência de cerca de 38-140 casos por 100.000 habitantes e uma incidência anual de 15-50 casos por 100.000 habitantes.² É uma importante causa de perda de visão e pode afectar indivíduos de qualquer idade.¹

Existem diversas classificações para as uveítes, variando com base na localização anatómica da inflamação, evolução clínica, etiologia, entre outros. Actualmente, a classificação mais utilizada baseia-se na localização anatómica da inflamação ocular e foi determinada pelo International Uveítis Study Group (IUSG) em 1987, que dividiu as uveítes em anteriores, intermédias, posteriores e panuveítes (Tabela 3).³

Tipo	Local de Inflamação	Inclui
Uveíte Anterior	Câmara anterior	Irite Iridociclite Ciclite anterior
Uveíte Intermédia	Vítreo	Pars Planite Ciclite Posterior Hialite Retinocoroidite Basal
Uveíte Posterior	Retina ou Coróide	Coroidite difusa, focal ou multifocal Corioretinite Retinocoroidite Retinite Neurouveíte
Panuveíte	Câmara anterior, vítreo, retina e/ou coróide	

Tabela 3: Recomendações do IUSG para a classificação anatómica das uveítes.

Em 2008, o IUSG definiu uma classificação clínica das uveítes com base na etiologia, tendo por finalidade o auxílio no diagnóstico e avaliação dos pacientes. Esta classificação estabelece uma divisão em etiologia infecciosa, não-infecciosa e síndromes mascaradas, apresentando cada etiologia as suas respectivas subdivisões (Tabela 4).⁴

Infecciosa	Bacteriana
	Viral
	Fúngica
	Parasitária
	Outros
Não-infecciosa	Com associação sistémica conhecida
	Sem associação sistémica conhecida
Síndromes mascaradas	Neoplásica
	Não neoplásica

Tabela 4. Classificação clínica das uveítes pelo IUSG

No caso clínico descrito, a doente apresenta em Outubro de 2013, uma uveíte unilateral do OE, de início insidioso, com atingimento da câmara anterior e do vítreo. Na observação foram detectados precipitados queráticos em gordura de carneiro, o que é sugestivo de uma uveíte granulomatosa.

Iniciou-se a investigação de uma possível etiologia para este episódio de uveíte, considerando-se várias hipóteses de diagnóstico. Deu-se particular importância a patologias do foro autoimune, devido aos antecedentes familiares da doente.

Foram realizadas análises laboratoriais para pesquisa de anticorpos antinucleares, factor reumatóide e ainda a tipagem HLA, o que permitiria averiguar hipóteses de diagnóstico como o LES e uveítes associadas ao HLA-B27. Considerou-se também a possibilidade de esta uveíte ter uma etiologia infecciosa. Nesse sentido, realizou-se uma radiografia de tórax e um teste IGRA, com o intuito de averiguar uma possível uveíte de origem tuberculosa.

Dos exames complementares de diagnóstico efectuados, verificou-se que a doente apresentava apenas um teste IGRA positivo, o que sugeria a existência de uma tuberculose latente.

A tuberculose ocular pode surgir mesmo na ausência de sintomas sistémicos ou evidência clínica de tuberculose pulmonar.^{5,6} Desta forma, apesar de a doente apresentar uma tuberculose latente, não foi possível excluir a tuberculose como causa do episódio de uveíte.

Para a confirmação do diagnóstico efectuou-se uma paracentese da câmara anterior para realização de exame cultural e análise por PCR do humor aquoso. A cultura de fluidos oculares em meios específicos (meio Löwestein-Jensen, Kirchner ou Middlebrook) apresenta uma elevada especificidade. Todavia, o facto de ser possível obter apenas um pequeno volume de humor aquoso torna difícil o crescimento bacteriano.⁷ A análise por PCR permite a amplificação de sequências de DNA específicas do *mycobacterium tuberculosis*, apresentando uma sensibilidade de 22-77% e especificidade de 89-97%.⁷ Nenhum dos exames revelou a presença do *mycobacterium tuberculosis* no humor aquoso. Apesar deste resultado não favorecer esta hipótese de diagnóstico, também não permite a sua exclusão.

A variabilidade das manifestações clínicas e a dificuldade da detecção da micobactéria fazem com que muitas vezes o diagnóstico de uveíte tuberculosa seja apenas presuntivo.⁸

Em Setembro de 2014 é interrompida a corticoterapia sistémica por ausência de sinais de inflamação intraocular. Um mês após a suspensão da terapêutica surge novo episódio de uveíte, desta vez com atingimento bilateral.

Reiniciou-se a pesquisa de uma causa para os episódios de uveíte. Considerou-se a possibilidade de esta recidiva estar associada à tuberculose, apesar de a doente se encontrar sob terapêutica antibacilar. Num estudo publicado em 2012 por Cordero-Coma et al, foi feito um acompanhamento de longa duração (média de 34 meses) a um conjunto de pacientes submetidos a terapêutica antibacilar, tendo-se demonstrado que 76.4% dos pacientes alcançaram remissão a longo termo.⁹ Num outro estudo, verificou-se que 70,3% dos pacientes submetidos a terapêutica antibacilar não apresentavam recidivas nos 6 meses após o seu término.¹⁰ Considerando que a percentagem de recidivas de uveítes tuberculosas após terapêutica não é muito significativa, revelou-se pertinente a pesquisa de outras etiologias.

Foi excluída a hipótese diagnóstica de endoftalmite. A bilateralidade do quadro clínico numa doente com bom estado geral, sem história de hospitalização recente e sem ter sido submetida a procedimentos invasivos ou relacionados com cateteres venosos, torna esta hipótese pouco provável.

Inicialmente, investigou-se a possibilidade de os episódios de uveíte serem de etiologia infecciosa, tendo-se realizado diversos testes serológicos (Tabela 1) com resultados negativos.

A presença de antecedentes familiares de patologia do foro autoimune e a existência de uma boa resposta à imunossupressão, apontam para uma etiologia autoimune. Foram consideradas hipóteses diagnósticas como o LES, doença de Behçet, poliarterite nodosa e granulomatose de Wegener. As espondiloartropatias seronegativas são patologias que se manifestam frequentemente através de uveítes anteriores agudas e que estão associadas à presença do HLA-B27. A correlação entre as espondiloartropatias e o HLA-B27 é variável, sendo de cerca de 96% na espondilite anquilosante, 75-90% na arterite reactiva, 50-70% na arterite enteropática e 50% na arterite psoriática.¹¹ Neste caso, a doente apresentava um HLA-B7 positivo, o que torna improvável o diagnóstico de uma espondiloartropatia.

Realizou-se o estudo da autoimunidade, com pesquisa de múltiplos anticorpos (Tabela 1) e procedeu-se à revisão de sistemas que revelou a existência de artralguas de ritmo inflamatório nas articulações do joelho, punho e interfalângicas. Como esta investigação foi inconclusiva, prosseguiu-se o estudo recorrendo a um teste de patergia, a uma cintigrafia de corpo inteiro e a uma RMN.

O resultado positivo do teste de patergia e a presença de hipercaptação da articulação sacro-ilíaca, na cintigrafia apontam para a hipótese de uma patologia autoimune. Por outro lado, a RMN demonstrou a presença de lesões na substância branca profunda supra-tentorial, que poderiam estar associadas a esclerose múltipla, tornando-se necessário excluir este diagnóstico.

A incidência de uveíte em pacientes com esclerose múltipla apresenta grandes variações consoante os estudos, podendo ocorrer entre 0.4 % a 26.9% dos pacientes.¹² A uveíte intermédia é a forma de apresentação mais frequente e existe um atingimento bilateral em 80% dos casos. Embora seja mais raro, também se pode manifestar através de uveítes anteriores, que tipicamente apresentam características granulomatosas, com formação precipitados queráticos em “gordura de carneiro” e sinéquias posteriores. No

segmento posterior por vezes pode surgir vasculite retiniana, que se pode encontrar tanto no polo posterior como na periferia.¹²⁻¹⁴

Para avaliar esta hipótese de diagnóstico fez-se a análise do exame citoquímico e a eletroforese das proteínas do líquido céfalo-raquidiano. Na esclerose múltipla verifica-se a presença de bandas oligoclonais IgG em cerca de 95% dos pacientes, embora a sua existência não seja exclusiva desta patologia.¹⁵ O resultado da eletroforese das proteínas foi negativo, o que torna improvável o diagnóstico de esclerose múltipla.

Segundo os critérios de McDonald para o diagnóstico de esclerose múltipla, a localização das lesões evidenciadas na RMN e a ausência de evidência clínica a elas associada, também não permite o diagnóstico desta patologia.¹⁶

Perante o resultado positivo do teste de patergia, associado a uveíte bilateral e artralguas com hipercaptação na cintigrafia a nível da articulação sacroilíaca admite-se a possibilidade de doença de Behçet. As lesões demonstradas pela ressonância magnética são compatíveis com lesões de vasculite provavelmente associadas a esta patologia.

Posteriormente a doente revelou que em 2013 foram detectadas úlceras genitais pela sua ginecologista. Este sintoma contribui para o diagnóstico de doença de Behçet, sendo a primeira manifestação da patologia neste caso clínico.

A doença de Behçet é uma vasculite autoimune crónica e multissistémica de causa desconhecida, caracterizada por episódios recorrentes de úlceras orais e genitais, lesões cutâneas e alterações oculares. Esta patologia embora tenha uma distribuição mundial é mais comum nos países da bacia do Mediterrâneo e da Ásia oriental, historicamente associados à antiga Rota da Seda. A sua etiopatologia não está totalmente esclarecida, embora os dados epidemiológicos e a maioria dos estudos apontem para uma causa autoimune, assente na interação de factores intrínsecos (predisposição genética) e extrínsecos (factores ambientais). Existe uma susceptibilidade aumentada para o desenvolvimento de doença de Behçet nos indivíduos que apresentam um HLA-B51, embora possam existir casos de doença de Behçet com negatividade para o teste do HLA-B51.¹⁷

Esta patologia pode afectar qualquer sistema, sendo o sintoma mais frequente o aparecimento de úlceras orais. Estas lesões podem surgir em qualquer localização da cavidade oral e são geralmente de pequenas dimensões, esbranquiçadas e dolorosas, desaparecendo ao final de 7-10 dias.¹⁸

As manifestações oculares são também bastante comuns surgindo com uma frequência de 67-75% nas mulheres e 83-95% nos homens, sendo, todavia, o sintoma inicial em apenas 10-20% dos pacientes.¹⁹ Na maioria dos casos ocorre o envolvimento de todos os segmentos oculares, embora um episódio agudo, possa manifestar-se através de uma uveíte anterior, intermédia, posterior ou panuveíte, sendo esta última a mais frequente. As manifestações iniciais podem ser unilaterais, mas em dois terços dos casos progridem para um atingimento bilateral. A severidade e a frequência dos episódios são muito variáveis e pode manifestar-se de forma assimétrica em ambos os olhos.²⁰

No segmento anterior a resposta inflamatória é de natureza não granulomatosa, podendo-se observar com o biomicroscópio: hiperémia ciliar, a presença de células e flare na câmara anterior, bem como precipitados queráticos finos. O aparecimento de hipópion surge em 19% a 31% dos casos. Podem ainda ocorrer sintomas como dor periorbitária, fotofobia ou diminuição da acuidade visual.¹⁸ No segmento posterior um dos achados mais frequentes é a presença de vasculite retiniana caracteristicamente de natureza oclusiva e necrotizante, podendo resultar em isquémia ou hemorragias retinianas. Na observação é detectada a presença de embainhamento vascular sugestivo de vasculite retiniana, podendo afectar tanto as artérias como as veias. Em certas ocasiões a isquémia retiniana pode levar ao desenvolvimento de neovascularização da retina e da íris e, inclusivamente, poderá dar origem a glaucoma neovascular. Existe o atingimento do nervo óptico em 25% dos pacientes, podendo ocorrer uma atrofia óptica progressiva como resultado de microvasculite das arteríolas que suprem o nervo óptico.^{18,19} O envolvimento ocular da doença de Behçet leva à perda de visão em 25% dos pacientes. A severidade e o número de episódios de inflamação, que atinge principalmente o segmento posterior, provocam alterações estruturais permanentes que a longo prazo têm como consequência a perda de visão.¹⁸

As úlceras genitais são também manifestações frequentes, surgindo no homem principalmente no pénis ou escroto e nas mulheres na vulva ou vagina. As alterações cutâneas mais comuns são lesões papulopustulares, pseudofoliculite acneiforme e eritema nodoso. A nível articular surgem artralguas inflamatórias e artrite, geralmente oligoarticular, assétrica, não erosiva e não deformante. Podem também ocorrer manifestações cardíacas, vasculares, gastrointestinais e neurológicas.¹⁸

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) é pouco frequente ocorrendo em 5-10% pacientes com doença de Behçet. No entanto, é uma das manifestações mais

graves da doença de Behçet, aumentando a morbilidade e mortalidade a longo-prazo. Distinguem-se duas formas de apresentação clínica no neurobehçet. O envolvimento parenquimatoso é o mais frequente (80%) e está associado a um pior prognóstico.¹⁷ O envolvimento não parenquimatoso atinge as principais estruturas vasculares do SNC, podendo manifestar-se através de trombose dos seios venosos, hipertensão e aneurismas intracranianos.²¹ Os sintomas são muito variados e incluem sinais piramidais, hemiparesia, alterações comportamentais, disfunção de esfíncteres, cefaleia, paralisias dos nervos cranianos, entre outros.¹⁷ As lesões localizam-se preferencialmente no tronco cerebral e podem ser observadas na RMN como lesões hiperintensas na ponderação de T2. Na avaliação do líquido cefalo-raquidiano, normalmente não é detectável a presença de bandas oligoclonais.²¹

Não existem achados laboratoriais específicos da doença de Behçet. Pode ocorrer um aumento dos parâmetros inflamatórios durante a fase activa, nomeadamente PCR, VS, bem como um aumento da contagem de leucócitos e plaquetas. Para auxiliar no diagnóstico pode-se realizar um teste de patergia. A positividade deste teste é variável consoante a localização geográfica, sendo positivo em cerca de 60% dos pacientes do Médio Oriente, mas apenas em 5% dos pacientes caucasianos.¹⁷ A tipagem HLA também pode facilitar o diagnóstico, visto que um HLA- B51 é um factor genético major predisponente para a doença.¹⁷

Em 1990, o International Study Group (ISG) for Behçet's Disease definiu os critérios de diagnóstico para esta patologia (Tabela 5). A sua confirmação depende sempre da presença de úlceras orais recorrentes.²²

Em 2006 foi desenvolvido um novo modelo de diagnóstico, denominado “ The Internacional Criteria for Behçet's disease” (ICBD) (Tabela 6). Este modelo pretende aumentar a sensibilidade dos critérios de diagnóstico em comparação com os apresentados pelo ISG.²³

Quando se aplicam os critérios desenvolvidos pelo ISG a este caso clínico, verifica-se que não é possível o diagnóstico de doença de Behçet, já que a doente não apresentou úlceras orais. Os critérios estabelecidos pelo ICBD possibilitam estabelecer este diagnóstico, visto que a presença de manifestações oculares e úlceras genitais, o envolvimento do SNC e o teste de patergia positivo, são elementos suficientes para cumprir os critérios (pontuação 6).

Manifestação	Definição
Úlceras orais recorrentes	Úlceras aftosas de pequena ou grande dimensão ou herpetiformes, observadas pelo médico ou pelo paciente, que surgem pelo menos três vezes em um período de 12 meses.
Mais dois dos seguintes critérios	
Úlceras genitais recorrentes	Úlceras aftosas ou cicatrizes observadas pelo médico ou pelo doente.
Lesões oculares	Uveíte anterior, uveíte posterior ou células no vítreo ao exame pelo biomicroscópio; vasculite retiniana detectada por um oftalmologista.
Lesões cutâneas	Eritema nodoso observado pelo médico ou doente; pseudofoliculite ou lesões papulopustulares; nódulos acneiformes observados pelo médico em pacientes pós-adolescentes e que não se encontram em tratamento com corticoides
Teste de Patergia positivo	Teste interpretado como positivo pelo médico entre as 24-48h.

Tabela 5. Critério do ISG para o diagnóstico da doença de Behçet.

Sinal/Sintoma	Pontuação
Úlceras orais	2
Úlceras genitais	2
Manifestações oculares (uveíte anterior, posterior ou vasculite retiniana)	2
Manifestações cutâneas (pseudofoliculite, eritema nodoso)	1
Manifestações vasculares (flebite superficial, trombose venosa profunda, trombose arterial ou venosa, aneurismas)	1
Envolvimento do Sistema Nervoso Central	1
Teste de Patergia positivo	1
Sistema de Pontuação: faz-se o diagnóstico de doença de Behçet se a pontuação for igual ou superior a 4.	

Tabela 6. Critérios de diagnóstico do ICBBD para a doença de Behçet.

A doente apresentou múltiplas recidivas que foram controladas com a introdução de corticoides tópicos, embora se tenha verificado sempre um aumento da PIO após o início desta terapêutica. Por outro lado, sempre que se tentou o desmame da corticoterapia, surgiu um novo episódio de uveíte após um curto período de tempo.

A terapêutica imunossupressora sistémica foi alterada múltiplas vezes, na tentativa de controlar os episódios de uveíte e diminuir a sua frequência. Inicialmente a doente foi medicada com metotrexato, sendo posteriormente substituído pela associação de azatioprina e prednisolona. Foi igualmente ponderada a terapêutica com ciclosporina. No entanto, devido às lesões evidenciadas pela RMN, a sua administração está contraindicada. Vários autores descrevem uma maior incidência de manifestações neurológicas em pacientes que realizaram tratamento com ciclosporina, estando contraindicada a sua administração, no caso de suspeita de neurobehçet, por possível neurotoxicidade.^{19,24}

O controlo dos episódios de uveíte tornou-se progressivamente mais difícil, com necessidade de se recorrer à administração de injecções conjuntivais e subtenonianas de dexametasona. Esta terapêutica originou um aumento da PIO, controlada com acetazolamida, tendo-se em determinado momento recorrido à administração de manitol endovenoso. Apesar das diferentes terapêuticas aplicadas, verificou-se uma grande dificuldade no controlo dos episódios de uveíte, levando à necessidade de um escalonamento progressivo da terapêutica, culminando com a exigência de terapêutica com fármacos biológicos imunossopressores, nomeadamente o infliximab.

O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico antiTNF- α , recentemente introduzido na terapêutica das uveítes não infecciosas, com bons resultados. Um estudo retrospectivo demonstrou a remissão do episódio de uveíte em 81,8% dos pacientes. Verificou-se também uma diminuição da frequência das recidivas. Decorridos seis meses desde o início da terapêutica 84,7% dos pacientes não voltaram a apresentar recidivas da uveíte e 75,6% mantinha-se sem novos episódios após um ano. Nos pacientes que se encontravam previamente sob terapêutica com outros fármacos imunossupressores, foi possível reduzir as doses administradas ou mesmo terminar a terapêutica. A administração de infliximab foi bem tolerada pelos pacientes, embora possam surgir efeitos secundários como exantema, astenia, infecções crónicas e lúpus induzido por fármacos.²⁵

Neste caso clínico a terapêutica com este fármaco, revelou-se particularmente importante, pois permitiu o controlo dos episódios de uveíte e o desmame e retirada dos corticoides, o que por sua vez permitiu a normalização da PIO.

O glaucoma é uma complicação frequente da inflamação intraocular, surgindo em 5-20% dos pacientes diagnosticados com uveítes. Todas as uveítes podem levar ao desenvolvimento de glaucoma, sendo, no entanto, mais comum quando existe o atingimento do segmento anterior. A sua prevalência está também relacionada com a idade de apresentação, a cronicidade e a severidade da uveíte.²⁶

O aumento da PIO resulta do balanço entre a produção e a drenagem do humor aquoso, podendo estes dois processos estar alterados na presença de inflamação intraocular.²⁵ Nas uveítes agudas ocorre frequentemente uma diminuição da PIO relacionada com a diminuição da produção de humor aquoso provocada pela inflamação do corpo ciliar e com o aumento da drenagem pela via úveo-escleral, associado à libertação de prostaglandinas. Nas uveítes crónicas verifica-se um aumento da PIO, provocado por diversos mecanismos. A inflamação intraocular pode levar a uma disrupção da barreira hemato-aquosa, permitindo a passagem de células inflamatórias e de proteínas que vão obstruir a rede trabecular e dificultar a drenagem do humor aquoso. O aumento de proteínas no humor aquoso leva a um aumento da sua viscosidade, o que também contribui para uma maior dificuldade na drenagem. Apesar de ainda se desconhecer o mecanismo, pensa-se que alguns dos mediadores inflamatórios libertados como o IL-1 e o TGF- β possam ser citotóxicos contribuindo para a lesão das células da rede trabecular. Todas estas alterações associadas à inflamação podem originar uma trabeculite em que existe o edema da rede trabecular e a diminuição secundária dos poros, dificultando a drenagem do humor aquoso. Em casos de inflamação crónica pode mesmo surgir uma trabeculite crónica com esclerose e formação de cicatrizes na rede trabecular.²⁷

Para além dos mecanismos descritos anteriormente, a inflamação também pode levar a um aumento da PIO através do encerramento do ângulo irido-esclero-corneano. As proteínas e células inflamatórias presentes no humor aquoso poderão dar origem à formação de aderências entre a íris e a face anterior do cristalino, ou seja sinequias posteriores. Caso estas sinéquias se estendam por 360° ocorre um bloqueio à passagem do humor aquoso pelo orifício pupilar (seclusão pupilar), o que provoca um aumento da pressão na câmara posterior, que desloca a íris anteriormente e bloqueia o processo de drenagem (mecanismo de encerramento secundário do ângulo por bloqueio

pupilar). A inflamação intraocular crónica também predispõe o desenvolvimento de sinequias anteriores periféricas, em que ocorre a formação de uma membrana pré-trabecular de tecido conjuntivo que se estende entre a íris periférica e a córnea, levando ao encerramento do ângulo da câmara anterior.²⁷

A utilização de corticosteroides também pode ser responsável pelo desenvolvimento de glaucoma. Não se sabe ao certo qual o mecanismo responsável pelo aumento da PIO, propondo-se, no entanto, algumas teorias explicativas. Os corticoides afectam a rede trabecular por nela induzirem alterações microestruturais, dificultando a drenagem do humor aquoso. O aumento da deposição de material extracelular (glicosaminoglicanos, elastina, fibronectina), a inibição da produção de prostaglandinas e a supressão da actividade fagocítica com consequente acumulação de resíduos no humor aquoso são alguns dos mecanismos propostos.^{28,29}

Qualquer via de administração é susceptível de despoletar hipertensão intraocular, sendo mais comum na administração tópica. A duração e o aumento da PIO depender de factores como a potência do fármaco, a penetração, a frequência e a duração da terapêutica, bem como susceptibilidade individual, idade, doença ocular ou sistémica subjacente.²⁷ O aumento da PIO pode ocorrer apenas algumas horas ou até mesmo vários meses após a administração.²⁹

Neste caso, torna-se difícil saber qual dos dois mecanismos é responsável pela inflamação intraocular, visto que a doente foi medicada com corticoides em todos os episódios de uveíte. Todavia, a normalização da PIO após a interrupção da corticoterapia, sugere que esta será esta a causa de hipertensão ocular.

O longo período em que a doente esteve exposta a PIO elevadas, terá tido consequências na sua visão. Num OCT do disco óptico realizado em Maio de 2015 foi detectado um defeito temporal inferior da camada de fibras nervosas peripapilar, que se correlacionava com um escotoma arciforme superior, evidenciado posteriormente na PEC.

Este caso clínico permite ilustrar algumas das dificuldades nos diagnósticos das uveítes, demonstrando a extensa investigação clínica que por vezes é necessária para o diagnóstico. Também permite demonstrar algumas consequências provocadas pelos episódios recidivante de uveíte e a sua terapêutica. Por fim, é de salientar a importância dos novos agentes biológicos imunossuppressores, no tratamento das uveítes refratárias, representando muitas vezes a última opção disponível, que tem apresentado bons resultados.

Agradecimentos

Ao Dr. Ivo Gama, expresso o meu agradecimento por aceitar ser o orientador deste trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina, bem como pelo seu auxílio, disponibilidade, paciência e atenção prestadas ao longo da elaboração deste trabalho.

À minha família por todo o apoio e motivação que me deram, ajudando a ultrapassar os percalços naturais que foram surgindo durante a realização da tese.

Bibliografía

1. Michel, S. S., Foster, C. S. Definition, Classification, Etiology and Epidemiology, 2013. In: Foster, C. S., Vitale, A.T. Diagnosis and Treatment of Uveitis, 2nd Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers; 3: 20-32.
2. Lambiés, C., Hernandez-Martinez, P., Pascual-Camps, I., Dolz-Marco, R., Gallego-Pinazo, R., Wu, L., Arévalo, J., Diaz-Llopi, M. Epidemiología. Frecuencia real de los distintos tipos de uveítis, 2014. In: Diaz-Llopi, M, Calonge, M., Sainz de la Maza, M., Castillo, J. M., Gallego-Pinazo, R., Arévalo, J. Uveítis y Escleritis, Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Española de Oftalmología; 8: 46-48.
3. Bloch-Michel, E., Nussenblatt, R. B. (1987) International Uveitis Study Group recommendation for the evaluation of intraocular inflammatory disease. American Journal of Ophthalmology 103: 234–235.
4. Deschenes, J., Murray, P. I., Rao, N. A., Nussenblatt, R. B. (2008) International Uveitis Study Group (IUSG) Clinical classification of uveitis. Ocular Immunology and Inflammation 16: 1-2.
5. Shakarchi, F. I. (2015) Ocular tuberculosis: current perspectives. Clinical ophthalmology 9: 2223-2227.
6. Infectious Ocular Inflammatory Disease, 2011. In: Skuta, G., Cantor, L., Weiss, J. Basic and Clinical Science Course Intraocular Inflammation and Uveitis. American Academy of Ophthalmology. 7: 256-252.
7. Lee, O. L., Sampson, C. M., Foster, C. S. Tuberculosis, 2013. In: Foster, C. S., Vitale, A.T. Diagnosis and Treatment of Uveitis, 2nd Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers; 19: 372-384.
8. Gupta, V., Gupta, A., Rao, N. A. (2007) Intraocular Tuberculosis- An Update. Survey of Ophthalmology 52 (6): 561-87.

9. Cordero-Coma, M., Garzo, I., Salazar, R., Franco, M., Calleja, S., Ruiz de Morales, J. M., (2013) Treatment of presumed tuberculous uveitis affecting the posterior segment: Diagnostic confirmation and long term outcomes. Arch Soc Esp Oftalmol 88:339-344.
10. Sanghvi, C., Bell, C., Woodhead, M., Hardy, C., Jones, J. (2011) Presumed tuberculous uveitis: diagnosis, management and outcome. Eye 25: 475-480.
11. Sainz de la Maza, M. Seronegative Spondyloarthropathies, 2013. In: Foster, C .S., Vitale, A.T. Diagnosis and Treatment of Uveitis, 2nd Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers; 54: 794-813.
12. Le Scanff, J., Sève, P., Renoux, C. Broussoulle, C., Confavreux, C., Vukusic, S. (2008) Uveitis associated with multiple sclerosis,” Multiple Sclerosis Journal, 14: 415 - 417.
13. Anesi, S., Markomichelakis, N. Multiple Sclerosis 2013. In: Foster, C .S., Vitale, A.T. Diagnosis and Treatment of Uveitis, 2nd Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers; 54: 935-950.
14. Gordon, L. K., Goldstein, D. A. (2014), Gender and Uveitis in Patients with multiple sclerosis, Journal of Ophtalmology vol. 2014, Article ID 565262, 5 pages.
15. Fitzner, B., Hecker, M., Zettl, U. K. (2015) Molecular biomarkers in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. Autoimmunity reviews 14 (10): 903-13.
16. Polman, C. H., Reingold, S. C. (2011) Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurology 69 (2): 292-302
17. Mendes, D., Correia, M., Barbedo, M., Vaio, T., Mota, M., Gonçalves, O., Valente, J. (2009) Behçet’s disease - a contemporary review. Journal of Autoimmunity 32: 178-188.

18. Zafirakis, P., Foster, C. S., Adamantiades-Behçet's Disease, 2013. In: Foster, C. S., Vitale, A.T. Diagnosis and Treatment of Uveitis, 2nd Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers; 58: 835-886.
19. Deuter, C. M. E., Kötter, I., Wallace, G. R., Murray, P. I., Stübiger, N., Zierhut, M. (2008) Behçet's disease: Ocular effects and treatment. Progress in Retinal and Eye Research 27: 111-136.
20. Tugal-Tutkun, I., Gupta, V., Cunningham, E. T., (2013) Differential Diagnosis of Behçet Uveitis. Ocular Immunology and Inflammation 21 (5): 337-350.
21. Al-Araji, A., Kidd, D. (2008) Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. Lancet Neurol 8:192-204.
22. International Study Group for Behcet Disease. Evaluation of diagnostic (classification) criteria in Behcet disease: towards internationally agreed criteria (2009) Br J Rheumatol 31: 299-308.
23. Kronborg, C., Mahar, P., Kelly, R. (2014) Should We Keep Changing the Diagnostic Criteria for Behcet's Disease?. Dermatology 228: 1-4.
24. Evereklioglu, C. (2005) Current concepts In the Etiology and Treatment of Behçet's Disease. Survey of Ophthalmology. 50(4): 297-350.
25. Kruh, J., Yang, P., Selves, A.M., Foster, C. S. (2014) Infliximab for the Treatment of Refractory Noninfectious Uveitis. Ophthalmology. 121: 358-364.
26. Hoong Ooi, Y., Rhee, D. J. Inflammatory Glaucoma (2008). In: Albert, D. M., Miller, J.W., Albert and Jacobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. Vol.2. Saunders. 210: 2607-2622.
27. Kulkarni, A., Barton, K. Uveitic Glaucoma (2009). In: Shaarawy, T. M., Sherwood, M. B., Hitchings, R. A., Crowston, J. G. Glaucoma Medical Diagnosis and Therapy. Vol 1. Saunders. 33: 393-407.

28. Arigg, C. A., Corticosteroid-Induced Glaucoma (2008). In: Albert, D. M., Miller, J.W., Albert and Jacobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. Vol.2. Saunders. 210: 2651-2657.

29. Piltz-Seymour, J., Uhler, T. A. Other Secondary Glaucoma (2009). In: Shaarawy, T. M., Sherwood, M. B., Hitchings, R. A., Crowston, J. G. Glaucoma Medical Diagnosis and Therapy. Vol 1. Saunders. 33: 393-407.